

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Valor diagnóstico e prognóstico de sST2 e Galectina-3 na insuficiência cardíaca aguda. Revisão.

Fábio Pé D'Arca Barbosa

JULHO' 2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Valor diagnóstico e prognóstico de sST2 e
Galectina-3 na insuficiência cardíaca
aguda. Revisão.**

Fábio Pé D'Arca Barbosa

Orientado por:

Orientador: Prof^ª.Doutora Dulce Brito

JULHO' 2017

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca aguda associa-se a elevada morbimortalidade e custos económicos importantes. Biomarcadores que contribuam para uma melhor estratificação de risco na síndrome e que apoiem o diagnóstico e a monitorização dos doentes, são escassos. Dois potenciais candidatos são o sST2 e a Galectina-3. Actualmente, as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, da *American College of Cardiology Foundation* e da *American Heart Association*, no que diz respeito à utilização destes biomarcadores para efeitos de prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca aguda, são díspares. Este trabalho pretende sumarizar informação da literatura referente a este assunto, bem como analisar a possível utilização destes biomarcadores para diagnóstico da síndrome.

Métodos: Foi efectuada uma pesquisa no motor de busca do Pubmed com as palavras-chave “ST2 acute heart failure”, “Galectin-3 acute heart failure” e “biomarkers acute heart failure”, bem como em duas revistas médicas, por artigos referentes ao tema em estudo. Foram ainda analisadas as referências bibliográficas dos artigos seleccionados para inclusão de outros artigos relevantes ao tema.

Resultados: Nos trabalhos avaliados, a AUC da sST2 para diagnóstico de ICA variou entre 0,62 e 0,74, enquanto que para predição de eventos adversos, variou entre 0,69 e 0,78. A Galectina-3 apresentou uma AUC para diagnóstico de ICA entre 0,54 e 0,72 e, para predição da ocorrência de eventos adversos, entre 0,67 e 0,85. Ambos os biomarcadores adicionaram valor prognóstico ao conferido pelos péptidos natriuréticos.

Conclusões: Nenhum dos biomarcadores demonstrou ser útil para o diagnóstico de ICA quando comparados aos péptidos natriuréticos. Contudo, a associação dos valores da proteína sST2 ou da proteína Galectina-3 ao dos péptidos natriuréticos, melhorou o valor prognóstico dos últimos, havendo benefício na sua medição simultânea, para estratificação de risco a curto, médio e longo prazo.

Palavras-chave: “insuficiência cardíaca aguda”, sST2, Galectina-3.

Abstract:

Introduction: Acute Heart Failure is a condition that carries high morbidity and mortality and is associated with significant economic costs. There are few biomarkers that effectively contribute for a better risk stratification and aid in the diagnosis of the syndrome. sST2 and Galectin-3 are two potential candidates regarding both issues. At present, guidelines from the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology Foundation, and the American Heart Association in regard to the use of sST2 and Galectin-3 for prognostic purposes in patients with acute heart failure (AHF), are divergent. This work aims to review some of the available information regarding this matter, as well as to analyze the possible use of these biomarkers for the diagnosis of AHF.

Methods: A search with the keywords “ST2 acute heart failure”, “Galectin-3 acute heart failure” e “biomarkers acute heart failure” was conducted in the search-engine Pubmed. Additionally, two medical journals were searched for articles related to the study-topic. The references of the selected articles were further considered for inclusion of other studies considered relevant.

Results: sST2's AUC for the diagnosis of AHF ranged between 0,62 and 0,74, whereas for the prediction of adverse outcomes the range was between 0,69 and 0,78. Galectin-3's AUC for the diagnosis of AHF ranged between 0,54 and 0,72, and between 0,67 and 0,85 for the prediction of adverse outcomes. Regarding prognosis, both biomarkers added value to that afforded by the natriuretic peptides.

Conclusions: None of the biomarkers demonstrated usefulness in the diagnosis of AHF, especially when compared to the natriuretic peptides. However, the association of either sST2 or Galectin-3 to the natriuretic peptides improved the latter's prognostic value, with benefits in short, medium and long-term risk stratification.

Keywords: “acute heart failure”, sST2, Galectin-3, biomarkers

Índice

Glossário:	6
1. Introdução	7
2. Metodologia	8
3. Resultados	9
3.1 Interleucina 1 Receptor like 1 (sST2)	9
3.1.1 - Biologia e avaliação laboratorial:	9
3.1.2. - Utilização na insuficiência cardíaca aguda	10
3.1.3- Conclusões:	17
3.2 Galectina-3 (Gal-3)	18
3.2.1 - Biologia e avaliação laboratorial:	18
3.2.2 - Utilização na insuficiência cardíaca aguda:	18
3.2.3. Conclusões:	22
4. Agradecimentos.....	23
5. Bibliografia	24

Glossário:

ACCF – American College of Cardiology Foundation

AHA – American Heart Association

AUC – Área sob a curva

BNP – B-type Natriuretic Peptide

CE – Comunidade Europeia

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

ESC – European Society of Cardiology

FDA – Food and Drug Administration

Gal-3 – Galectina-3

HR – Hazard Ratio

IC – Insuficiência cardíaca

ICA – Insuficiência cardíaca aguda

ICFEP – Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada reduzida

ICFEr – Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida

IL-33 – Interleucina-33

MR-pro ANP – Mid-Regional Pro-Atrial Natriuretic Peptide

NT-proBNP – N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

OR – Odds Ratio

PRIDE - Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department

RR – Risco Relativo

sST2 – Isoforma solúvel da proteína ST2

ST2L – Isoforma transmembranar da proteína ST2

SU – Serviço de urgência

1. Introdução

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) pode ser definida pelo início súbito (ou agravamento) dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC), levando geralmente o doente a recorrer ao serviço de urgência e frequentemente com necessidade de hospitalização ⁽¹⁻³⁾. É uma situação que põe frequentemente em risco a vida do doente e exige tratamento urgente. A ICA engloba quer a descompensação de IC já previamente existente, quer situações *de novo* (surgindo pela primeira vez na ausência de IC crónica diagnosticada previamente). Dada a inespecificidade de muitas das manifestações da síndrome de IC (sintomas/sinais), o diagnóstico pode ser difícil e confundir-se com outras patologias, as quais podem coexistir no mesmo doente. Tal é o caso por exemplo de doença pulmonar crónica descompensada, levando por vezes a problemas de difícil diagnóstico diferencial ⁽²⁻⁴⁾. A descompensação de IC crónica é a situação mais frequentemente encontrada em doentes com ICA (63% dos casos), podendo estar associada a diferentes factores precipitantes ⁽⁵⁾. A taxa de mortalidade durante a hospitalização por ICA varia entre 4% e 12% (dependendo do contexto clínico e das características da população em estudo) ⁽⁴⁻⁸⁾. Após a alta hospitalar, a mortalidade a 3 meses é de cerca de 7% ⁽⁴⁾ e a mortalidade no período de um ano após a hospitalização-índice por ICA varia entre cerca de 14% e 33% ^(7,9). A hospitalização por ICA é onerosa, sendo responsável por elevada percentagem dos gastos totais em saúde ⁽¹⁰⁾. Com efeito, ela representa mais de 50% dos gastos associados ao tratamento da insuficiência cardíaca ⁽¹⁰⁾. Com o objectivo de reduzir a mortalidade e a morbilidade devido à síndrome – e inerentemente os seus custos em termos económicos – é imperativo que o seu diagnóstico e tratamento sejam efectuados atempadamente.

Vários são os biomarcadores que têm sido propostos como potencialmente úteis no doente com ICA, quer para ajuda ao diagnóstico, quer com finalidade prognóstica a curto e a longo prazo. Entre as características desejáveis para um biomarcador, incluem-se o seu potencial valor acrescido para o diagnóstico e/ou para a monitorização da eficácia à terapêutica instituída, a sua rentabilidade em termos económicos, a sua facilidade de determinação, acuidade e ausência de risco para o doente na sua realização. ⁽¹¹⁾.

Atualmente, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) apenas a medição dos níveis de troponinas cardíacas e dos péptidos natriuréticos (BNP, MR-proANP e NT-proBNP) está recomendada para a abordagem inicial do doente com

suspeita de ICA , considerando-se não haver ainda dados que suportem a avaliação rotineira de outros biomarcadores, representativos de vários dos processos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e progressão da IC (como a remodelagem miocárdica, a desregulação neuro hormonal ou a inflamação) ⁽³⁾. No entanto, as recomendações da *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) e da *American Heart Association* (AHA), referem que a determinação de biomarcadores de fibrose e remodelagem cardíaca, nomeadamente sST2 e Galectina-3 (Gal-3) possui valor preditivo prognóstico, adicional ao fornecido pelos péptidos natriuréticos ⁽¹²⁾, advogando a sua pesquisa com um grau de recomendação IIb e nível de evidência A ⁽¹²⁾.

Assim, é propósito deste trabalho rever numa forma sistemática a informação existente acerca destes dois biomarcadores – Gal-3 e sST2 – em relação ao seu possível papel diagnóstico e prognóstico na ICA. Não será abordada de forma independente a utilização dos péptidos natriuréticos, visto estes já serem objecto de consenso por parte de diferentes órgãos internacionais ^(3,12).

2. Metodologia

Numa primeira fase foi realizada uma pesquisa no motor de busca *Pubmed* com as palavras chave: “ST2 acute heart failure”, “Galectin-3 acute heart failure” e “biomarkers acute heart failure”, bem como uma pesquisa em duas revistas médicas - *Acta Médica Portuguesa* e *Revista Portuguesa de Cardiologia* - procurando artigos referentes à utilização dos biomarcadores sST2 e Galectina-3 em doentes com insuficiência cardíaca aguda ou insuficiência cardíaca aguda descompensada.

Foram seleccionados apenas artigos publicados entre 2015 e 2017, em língua inglesa ou portuguesa, subordinados ao tema em estudo.

Numa segunda fase foram consideradas as referências bibliográficas dos artigos seleccionados para inclusão de outros artigos, independentemente da sua data de publicação.

Foi também efectuada uma pesquisa não criteriosa acerca do papel biológico e avaliação analítica destes biomarcadores, com vista a contextualizar os restantes resultados.

3. Resultados

3.1 Interleucin 1 Receptor like 1 (sST2)

3.1.1 - Biologia e avaliação laboratorial:

A proteína ST2, também designada por *Interleucin 1 Receptor like 1* (IL1RL1), é um membro da família dos recetores da Interleucina 1. Descoberta em 1989, foi considerada um recetor-órfão relacionado primariamente com doenças imunes e inflamatórias ^(13, 14). Esta proteína possui quatro isoformas ⁽¹⁵⁾, sendo até ao momento, duas delas consideradas particularmente importantes: uma isoforma transmembranar - ST2L - e uma isoforma solúvel - sST2 ⁽¹⁵⁾. A transmembranar é expressa constitucionalmente, principalmente em células hematopoiéticas (Th2 e mastócitos), enquanto que a secreção da forma solúvel pode ser induzida de forma generalizada nos tecidos humanos ⁽¹³⁾. O ligando funcional da proteína ST2 foi identificado, em 2005, como sendo a IL-33. ⁽¹³⁾ A IL-33 é secretada pela maior parte das células como resposta a lesão celular e exerce a sua função quer por intermedio do ST2L, quer, de forma independente, intracelularmente ^(13, 16). A ativação do ST2L pela IL-33 demonstrou ter efeito cardioprotector em modelos animais reduzindo a fibrose, prevenindo a hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos e melhorando a função cardíaca numa relação dose-dependente. A ligação entre a IL-33 e o sST2 impede que a primeira proceda à ativação da isoforma transmembranar da proteína ST2, atenuando assim a sua atividade biológica ^(13, 16, 17). O sST2 funciona, portanto, como um antagonista da IL-33, levando à deterioração cardíaca em situações de *stress*.

Relativamente à medição dos níveis séricos de sST2, existem atualmente diversos testes de análise disponíveis comercialmente. A maior parte dos testes efectua a medição com recurso ao método ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). De entre os vários testes que utilizam o método ELISA, o Presage ST2 (Critical Diagnostics, San Diego California) é o único que está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) ⁽¹⁸⁾. A medição dos níveis de sST2 no plasma na maior parte dos estudos científicos foi realizada, quer pelo Presage ST2, quer por outros dois testes: MBL ST2 (Medical & Biological Laboratories, Woburn, Massachusetts) e R&D ST2 (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota) ⁽¹⁸⁾. Os valores da concentração sérica de sST2 obtidos por estes três métodos não são equivalentes e não podem ser comparados, devido, provavelmente, a diferentes anticorpos/reagentes/soluções-tampão utilizados pelos diferentes testes ⁽¹⁸⁾. É

ainda de referir que os valores de referência para o método Presage ST2 variam de acordo com a população estudada (europeia vs. norte-americana), género e idade ⁽¹⁸⁾.

3.1.2. - Utilização na insuficiência cardíaca aguda

Vários estudos abordaram a possível utilização dos níveis séricos de sST2 para diagnóstico e prognóstico de doentes com ICA. O primeiro destes estudos foi um sub-estudo do PRIDE (*Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*) - estudo prospetivo com 599 doentes, que se apresentaram no serviço de urgência com queixa principal de dispneia – e avaliou a possível aplicabilidade da medição deste biomarcador aquando da admissão do doente com ICA, quer para diagnóstico, quer na predição da mortalidade a 1 ano. ⁽¹⁹⁾. Os níveis de sST2 foram medidos com o teste MBL. Neste estudo, a área sob a curva (AUC) do sST2 para o diagnóstico de ICA foi de 0,74 ($p<0,001$) ⁽¹⁹⁾ e o *Hazard Ratio* (HR), para valores acima de 0,20 ng/mL, à data de admissão hospitalar, foi de 9,3 ($p=0,03$) ⁽¹⁹⁾. A taxa de mortalidade em doentes que apresentaram, simultaneamente, aquando da admissão, níveis aumentados de NT-proBNP (>989 pg/mL) e de ST2 ($>0,20$ ng/mL) foi de 35%, descendo para 3% se estes apresentassem valores de ST2 inferiores a 0,20 ng/mL ⁽¹⁹⁾. Este estudo concluiu que os níveis séricos de sST2 não possuem valor diagnóstico, mas que possuem valor prognóstico quando avaliados quer de forma independente, quer em conjunto com os níveis séricos de NT-proBNP ⁽¹⁹⁾.

Relativamente ao valor diagnóstico deste biomarcador, três estudos subsequentes, publicados em 2009 ⁽²¹⁾, 2012 ⁽²⁰⁾ e 2016 ⁽²²⁾ vieram reforçar o que já tinha sido observado no estudo PRIDE ⁽¹⁹⁾: o valor de sST2, quando medido à data de admissão, não possui valor diagnóstico em doentes que recorrem ao SU com queixa principal de dispneia ^(19, 21, 22) ou com outros sintomas de ICA ⁽²⁰⁾. A AUC para o diagnóstico de ICA nestes estudos (realizados após o PRIDE) ⁽¹⁹⁾, variou entre 0,62 e 0,67 ^(20, 21, 22).

O valor prognóstico do sST2 em doentes com ICA, está melhor documentado. Diversos estudos observaram que os níveis de sST2 se associavam de forma independente, com a taxa de mortalidade de doentes com ICA ^(22, 23, 24, 25). Além do já referido sub-estudo do estudo PRIDE ⁽¹⁹⁾, foram incluídos nesta revisão treze outros artigos, publicados entre 2008 e 2017, os quais procuraram correlacionar os valores séricos de sST2 com o prognóstico a curto e longo prazo dos doentes com ICA ⁽²⁰⁻⁻³²⁾.

Relativamente à utilização deste biomarcador em doentes com ICA como preditor de eventos adversos a 30-90 dias, foram analisados quatro estudos, publicados entre 2008 e 2016 ^(20, 26, 28, 31).

Henry-Okafor et al. ⁽²⁰⁾, observaram, numa coorte de 295 doentes, não existir associação entre os valores de sST2 à data de admissão e a ocorrência de eventos adversos (morte ou rehospitalização por ICA) nos 5 dias subsequentes ($p=0,21$) ⁽²⁰⁾, nem entre os valores de sST2 e a probabilidade de recidiva da sintomatologia por todas as causas aos 30 dias após a admissão ($p=0,38$), quando ajustado a outros fatores nomeadamente idade, sexo, raça, IMC e utilização de aspirina ou esteroides em ambulatório ⁽²⁰⁾. Assim, o estudo não demonstrou haver associação entre os valores de sST2 e o prognóstico de doentes que se apresentam no ao serviço de urgência (SU) com sinais e sintomas de ICA ⁽²⁰⁾.

O estudo MOCA, publicado em 2013 ⁽²⁸⁾, incidiu sobre uma coorte multinacional de doentes hospitalizados por ICA. Os níveis de sST2 foram determinados à data de admissão e foi avaliada a capacidade deste biomarcador melhorar a previsão de risco quando associado a um modelo clínico baseado nas seguintes variáveis: idade, género, pressão arterial sistólica ou diastólica, frequência cardíaca, taxa de filtração glomerular < 60mL/min/1,73m² (estimada pela equação de MDRD), níveis séricos de sódio e de hemoglobina. Na previsão da mortalidade a 30 dias, os valores de sST2 tiveram uma AUC inferior à do modelo clínico, sendo que, quando associados a este, resultaram num incremento de 0,05 ($p=0,03$) à sua AUC ⁽²⁸⁾.

Boisot et al., ⁽²⁶⁾ num estudo que incluiu 150 doentes, correlacionaram os valores de sST2 à data de admissão e à data de alta com a mortalidade a 90 dias. Neste estudo, os valores de sST2 à data de admissão, não demonstraram possuir capacidade discriminatória estatisticamente significativa para previsão da mortalidade a 90 dias - AUC de 0,583 ($p=0,201$) ⁽²⁶⁾. Por outro lado, a variação dos níveis de sST2 entre a data de admissão e a data de alta demonstrou possuir capacidade discriminatória estatisticamente significativa para o desfecho referido - AUC de 0,783 ($p<0,001$) ⁽²⁶⁾. O melhor valor de *cut-off* para a variação dos níveis séricos de sST2 entre a admissão e a alta, segundo este estudo, foi de 15,5% ⁽²⁶⁾ (sensibilidade 70% e especificidade 73%). Variações inferiores a este valor associaram-se a uma percentagem de mortalidade de 33,3% ($p<0,001$) ⁽²⁶⁾.

Demissei et al. ⁽³¹⁾, avaliaram três desfechos numa coorte de 2033 doentes com ICA: a mortalidade por todas as causas a 30 dias, o composto da mortalidade e re-hospitalização

por causas renais ou cardiovasculares a 30 dias e a mortalidade por todas as causas a 180 dias. Neste estudo, publicado em 2016, os níveis de sST2 foram medidos à data de admissão pelo método de ELISA utilizando um teste da Alere inc. A AUC deste biomarcador, quando medido à data de admissão, para predizer, de forma independente, a mortalidade por todas as causas a 30 e 180 dias foi de 0,70 e 0,62, respetivamente, sendo o HR de 1,7 e 1,5 ($p<0,001$), respetivamente ⁽³¹⁾. Relativamente ao desfecho-composto em estudo, este biomarcador demonstrou possuir uma AUC de 0,59 e associou-se a um HR de 1,3 ($p<0,001$) ⁽³¹⁾. Este biomarcador aumentou o poder discriminatório de um modelo clínico entre 3,5% e 7,2%, para os desfechos em estudo ⁽³¹⁾. Com base nestes resultados, os investigadores concluíram que o valor prognóstico individual deste biomarcador é baixo, sugerindo a associação deste biomarcador a outras variáveis clínicas e a outros biomarcadores para uma melhor estratificação do risco ⁽³¹⁾.

A mortalidade a 6 meses após um episódio de ICA também foi avaliada num estudo publicado em 2011 por Pascual-Figal et al. ⁽²⁵⁾, no qual se observou um HR de 1,124 por cada 10 ng/mL de aumento no valor de sST2 ($p<0,001$) ⁽²⁵⁾. Neste estudo os doentes foram seguidos por um período de 2 anos após a data de admissão hospitalar, altura da medição dos níveis de sST2 com recurso ao teste Presage ST2. Os autores observaram que, nos doentes que vieram a falecer durante o seguimento, a mediana das concentrações de sST2 era superior à dos doentes que não tiveram este desfecho – 69,7 ng/mL versus 56,1 ng/mL ($p<0,001$), respetivamente ⁽²⁵⁾. A AUC para predição da mortalidade a 2 anos foi de 0,72 e o valor de *cut-off* ideal dos níveis de sST2 para este fim foi de 65 ng/mL ⁽²⁵⁾. Neste estudo, os doentes que apresentaram valores tanto de sST2 como de troponina T e NT-proBNP abaixo de, respetivamente, 65ng/mL, 0,023 ng/mL e 2906 pg/mL, apresentaram uma taxa de mortalidade de 0%, enquanto que doentes que apresentaram valores destes 3 biomarcadores acima dos valores de *cut-off* referidos, apresentaram uma mortalidade de 53% ⁽²⁵⁾. Assim, os autores concluíram que uma estratégia multi-marcadores (representativos de vários processos fisiopatológicos) seria útil para predizer a taxa de mortalidade a 2 anos destes doentes ⁽²⁵⁾.

Friões et al. ⁽²⁹⁾, em estudo publicado em 2015 numa coorte de 195 doentes que se apresentaram no SU por ICA e onde o desfecho primário em estudo foi o composto de morte ou readmissão por todas as causas a 6 meses, observaram a presença de níveis de ST2 mais elevados à data de admissão no grupo de doentes que sofreram este desfecho, comparativamente aos que não o sofreram -33,6 ng/mL vs. 26,8 ng/mL, $p<0,001$ ⁽²⁹⁾. Este

estudo não demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de sST2 em doentes com ICA e fração de ejeção preservada (ICFEp) versus ICA e fração de ejeção reduzida (ICFEr). No entanto, os valores de sST2 apenas apresentaram correlação estatisticamente significativa com o desfecho em estudo, no subgrupo de doentes com ICFEr ($p<0,001$)⁽²⁹⁾. Foi também observada vantagem, mais clara no subgrupo de doentes com ICFEr, na medição simultânea deste biomarcador e do NT-proBNP⁽²⁹⁾ para a predição da incidência de morte ou readmissão por todas as causas a 6 meses.

Vários outros estudos^(22-24,28,30,32), estudaram o valor prognóstico a longo prazo (taxa de re-internamento e mortalidade após um ou mais anos depois da alta hospitalar por ICA) da sST2 – Quadro I.

Muller et al.,⁽²⁴⁾ num estudo que incluiu 137 doentes, observaram concentrações plasmáticas de sST2 a data de admissão superiores nos doentes que vieram a falecer durante o período de seguimento de 1 ano após episódio de ICA, comparativamente aos doentes que não sofreram este evento – 0,87 ng/mL vs. 0,342 ng/mL, $p<0,001$ ⁽²⁴⁾. O risco relativo (RR) para mortalidade a 1 ano em doentes com sST2 > 0,7 ng/mL neste estudo foi de 6,63 ($p<0,001$)⁽²⁴⁾.

Manzano-Fernndez et al.,⁽²³⁾ num estudo que envolveu 447 doentes, também observaram correlação entre valores de sST2 mais elevados e a taxa de mortalidade no primeiro ano de seguimento após episódio de ICA (o valor da mediana dos valores de sST2 nos doentes que faleceram foi de 0,8 ng/mL e o valor da mediana dos valores de sST2 nos sobreviventes foi de 0,3 ng/mL, $p<0,001$)⁽²³⁾. Devido, possivelmente, ao facto de se tratar de um estudo multinacional e incorporar bases de dados de diferentes países, este trabalho não refere se a medição dos valores de sST2 foi feita à data de admissão ou à data de alta, o que dificulta a sua comparação com outros estudos. Neste estudo, a AUC para predição da mortalidade a 1 ano foi de 0,71 e o valor de *cut-off* ideal do sST2 para este efeito foi de 0,53ng/mL⁽²³⁾. O HR, calculado para valores séricos de sST2>0,53 ng/mL, foi de 3,31 ($p<0,001$)⁽²³⁾. Foi ainda observado que os valores de sST2 melhoraram a capacidade de estratificação prognóstica do NT-proBNP, indicando haver vantagem na medição simultânea de ambos estes biomarcadores⁽²³⁾.

O estudo MOCA⁽²⁸⁾, já referido anteriormente, também avaliou a capacidade dos níveis séricos de sST2 preverem a taxa de mortalidade no primeiro ano após episódio de ICA. Foi observado que os níveis de sST2 possuíam uma menor capacidade preditiva

prognóstica do que o modelo clínico do estudo ⁽²⁸⁾; no entanto, à semelhança do observado para a taxa de mortalidade a 30 dias, a associação dos níveis séricos de sST2 ao modelo clínico resultou num aumento da AUC deste último em 0,04 ($p=0,02$) ⁽²⁸⁾.

Llibre et al. ⁽³⁰⁾ publicaram em 2016 os resultados de um estudo observacional envolvendo 182 doentes diagnosticados no SU com ICA, onde o desfecho primário em estudo foi o composto da mortalidade por todas as causas ou re-hospitalização por IC a 1 ano. Foi também avaliada, de forma independente, a mortalidade por todas as causas a 1 ano. Os níveis séricos de sST2 foram medidos à data de admissão e à data de alta com o teste Presage ST2. Os resultados mostraram que valores à data de admissão e à data de alta acima de 59,1 ng/mL e 36,6 ng/mL, respectivamente, comportaram um HR para o desfecho primário de 2,02 ($p=0,001$) e de 7,83 ($p<0,001$), respetivamente ⁽³⁰⁾. Neste estudo, a percentagem de doentes que sofreram o desfecho primário em estudo, bem como a percentagem de doentes que morreram ao final de um ano, foi maior no subgrupo de doentes que apresentou à admissão valores de ST2 inferiores a 59,1 e, à data da alta valores superiores a 36,6: 32% ($p=0,002$) sofreram o desfecho primário e 19% ($p=0,03$) o secundário; seguindo-se o subgrupo de doentes que apresentou valores elevados de ST2 tanto à entrada como à data de alta: 30% ($p=0,002$) sofreram o desfecho primário e 17% ($p=0,03$) o secundário ⁽³⁰⁾. Este biomarcador melhorou a estratificação prognóstica fornecida pelos níveis séricos de NT-proBNP ⁽³⁰⁾.

Um outro estudo, numa coorte de 251 doentes que se apresentaram no SU com sintoma principal de dispneia, tentou avaliar a aplicabilidade dos níveis de sST2 à data de admissão para o diagnóstico e estratificação prognóstica de doentes com ICA ⁽²²⁾. Relativamente ao valor prognóstico deste biomarcador, foi observado que a AUC do sST2 para prever a mortalidade por todas as causas a 1 ano foi de 0,75 ⁽²²⁾. O valor de *cut-off* com maior acuidade prognóstica foi 57,0 ng/mL (sensibilidade 68% e especificidade de 79%), sendo que valores superiores a este, se associaram a um HR de 5,4 ($p<0,001$) ⁽²²⁾. Apesar de possuir valor preditivo independente para o desfecho primário, este trabalho demonstrou não ser útil a medição deste biomarcador em associação com o NT-proBNP pois não parece melhorar a estratificação obtida com recurso a este último marcador.

Num estudo publicado por Boulogne et al. em 2017 ⁽³²⁾, foi observado que apenas os valores de sST2 30 dias após a data de alta se correlacionaram com o desfecho primário do estudo (composto de mortalidade por todas as causas ou readmissão a 1 ano) ⁽³²⁾.

Tratou-se de um estudo que incluiu apenas doentes com IC crónica descompensada (n=50). Valores deste biomarcador acima de 64 ng/mL associaram-se a um HR de 2,42, possuindo assim valor preditivo no contexto em causa ⁽³²⁾.

No respeitante à capacidade de previsão da mortalidade a 2 anos, foram analisados dois estudos, um publicado em 2012 ⁽²⁷⁾ e outro em 2011 ⁽²⁵⁾. Os níveis séricos de sST2, quando medidos à data de admissão demonstraram ter utilidade prognóstica (AUC entre 0,72 ⁽²⁵⁾ e 0,82 ⁽²⁷⁾), sendo que, valores superiores a 76 ng/mL se associaram a um HR de 15,8 (p<0,001) ⁽²⁷⁾.

Quadro I - Estudos que relacionaram níveis séricos de sST2 com diagnóstico de ICA e mortalidade durante o primeiro ano após alta

Estudo	Teste utilizado na medição de ST2	Nº de participantes	AUC para diagnóstico de ICA	HR para mortalidade a 1 ano (valores de sST2 medidos à data de admissão)	Observações:
Dieplinger et al., 2009 ⁽²¹⁾	MBL	251	0,67	-	
Henry-Okafor et al., 2013 ⁽²⁰⁾	MBL	289	0,62	-	
Januzzi et al., 2007 ⁽¹⁹⁾	MBL	593	0,74 P<0,001	9,3 (sST2 > 0,2ng/mL) P=0,03	
Mueller et al., 2016 ⁽²²⁾	Pressage ST2	251	0,63	5,4 (sST2 > 57,0 ng/mL) p<0,001	AUC de 0,75 para predição da mortalidade a 1 ano
Llibre e al., 2016 ⁽³⁰⁾	Pressage ST2	182	-	2,02 (sST2 > 59,1ng/mL) P=0,001	Valores de sST2 à data de alta superiores a 36,6 ng/mL, associaram-se a HR de 7,83
Manzano-Fernández et al., 2011 ⁽²³⁾	MBL	447	-	3,31 (sST2 > 0,53 ng/mL) P<0,001	AUC de 0,71 para predição da mortalidade a 1 ano
Muller et al., 2008 ⁽²⁴⁾	MBL	137	-	6,63 (sST2 > 0,7 ng/mL) P<0,001	
Boulogne et al., 2017 ⁽³²⁾	Método ELISA. Teste desconhecido.	55	-	-	Níveis de sST2 >65ng/mL 30 dias após a data de alta associaram-se a HR de 2,42
Lassus et al., 2013. (MOCA Study) ⁽²⁸⁾	Presage ST2	728	-	-	Incremento de 0,04 à AUC do modelo clínico

3.1.3- Conclusões:

Com base nos artigos analisados nesta revisão, é possível concluir que os níveis de sST2 não parecem acrescentar valor para o diagnóstico de ICA ⁽¹⁹⁻²²⁾. De igual forma, o sST2 não demonstrou possuir, de forma independente, elevado valor prognóstico a 30 dias ^(20,28,31), parecendo, no entanto, existir vantagem em associar os valores séricos deste biomarcador com outras variáveis clínicas para estratificação do risco neste intervalo de tempo ^(28,31).

Um dos estudos evidenciou existir correlação positiva entre a variação dos níveis de sST2 ao longo da admissão hospitalar e a taxa de mortalidade a 90 dias ⁽²⁶⁾, o que indica haver uma possível vantagem na medição seriada deste biomarcador durante o internamento. É importante que sejam realizados mais estudos neste sentido.

Apesar dos níveis deste biomarcador também se correlacionarem com o prognóstico a 6 meses ^(25,29,31), não parece haver utilidade em ser utilizado, de forma independente, na estratificação dos doentes após episódio de ICA ⁽³¹⁾, devendo ser associado a outras variáveis clínicas e laboratoriais, nomeadamente aos péptidos natriuréticos ^(29,31). Mais estudos que avaliem o valor potencial dos níveis de sST2 na estratificação prognóstica a 3 e a 6 meses, tanto em doentes com ICAFEp como com ICAFEr, são necessários.

Os valores séricos de sST2 demonstraram correlacionar-se positivamente com os desfechos adversos a longo prazo (1 ano), tendo este biomarcador demonstrado possuir valor prognóstico independente ^(22-24,30,32) e incremental ao já fornecido por outros fatores clínicos/biomarcadores ^(18,28,30).

A demonstração transversal nos estudos incluídos neste trabalho do valor da sST2 em termos preditivos incrementais ao fornecido por outros biomarcadores, justificou as recomendações da AHA e ACCJ. Este biomarcador poderá ser determinado à data de admissão em doentes com ICA, para estratificação de risco a médio ⁽²⁹⁾ e longo prazo ^(23,30).

É importante referir que os estudos referidos apresentaram metodologias díspares, o que dificulta a sua comparação. Além disto, muitos destes trabalhos recorreram a determinações do biomarcador em estudo em plasma congelado por um período superior a 1,5 anos, o que pode ter influenciado os resultados pois não existe informação acerca da viabilidade do sST2 após este período ⁽¹⁸⁾.

3.2 Galectina-3 (Gal-3)

3.2.1 - Biologia e avaliação laboratorial:

A Gal-3 é uma proteína pertencente à família das galectinas e encontra-se expressa principalmente em macrófagos, basófilos e mastócitos ⁽³³⁾. Esta proteína exerce a sua função nos fibroblastos cardíacos e na matriz extracelular cardíaca, iniciando um processo pro-fibrótico ⁽³⁴⁾ caracterizado por deposição extracelular de colagénio tipo I, com consequente fibrose cardíaca progressiva e remodelagem miocárdica ^(18,35,33). Os níveis desta proteína encontram-se especialmente elevados em situações de hipertrofia miocárdica e destruição celular ⁽³⁴⁾.

A medição laboratorial dos níveis de Gal-3 pode ser realizada tanto pelo método ELISA, como por quimiluminescência. Atualmente, existem no mercado testes de vários fabricantes que recorrem a um destes métodos para detetarem e quantificarem este soluto. Na maior parte dos estudos científicos publicados até à data, foram utilizados os seguintes testes para quantificar os níveis séricos de Gal-3: BGM Galectin-3 (BG Medicine®), ARCHITECT Galectin-3 (Abbott Diagnostics®), VIDAS Galectin-3 (Biomérieux®) e o R&D Galectin-3 (R&D systems®) ⁽¹⁸⁾. De entre estes, os que receberam aprovação pela FDA e CE foram o BGM Galectin-3 e o ARCHITECT Galectin-3 ⁽¹⁸⁾. A estabilidade da Gal-3 varia de acordo com o método de conservação da amostra. Quando mantida à temperatura ambiente, encontra-se estável durante pelo menos 15 dias, subindo para até 6 meses, se conservada entre -20°C e -70°C ⁽¹⁸⁾. A concentração deste biomarcador não parece estar relacionada com o género, mas sim com a função renal, tendo sido encontrados valores mais elevados de Gal-3 em doentes com doença renal ou inflamatória sistémica ⁽¹⁸⁾. Os testes BGM Gal-3, ARCHITECT Gal-3 e o VIDAS Galectin-3 são comparáveis entre si e os resultados correlacionáveis, ao contrário do R&D Galectin-3, que não apresenta similaridade de resultados para com os três anteriores ⁽¹⁸⁾.

3.2.2 - Utilização na insuficiência cardíaca aguda:

O primeiro estudo a avaliar a utilização da Gal-3 para diagnóstico de ICA em doentes que se apresentam no Serviço de Urgência com dispneia como sintoma principal foi realizado na população do estudo PRIDE, em 2006 ⁽³⁶⁾. Neste estudo, os níveis de Gal-3 foram medidos à data de admissão utilizando o método ELISA (Bender Medsystems). Concentrações de Gal-3 mais elevadas foram observadas em doentes com diagnóstico de ICA comparativamente a doentes com outros diagnósticos (9,2 pg/mL vs. 6,9 pg/mL,

$p < 0,001$) ⁽³⁶⁾. Não foi encontrada associação entre os níveis de Gal-3 e a etiologia da ICA ou o seu tipo (ICFEp vs. ICFEr) ⁽³⁶⁾. A AUC da Gal-3 para o diagnóstico de ICA foi de 0,72 ($p < 0,0001$) e o valor de *cut-off* ideal para este propósito foi de 6,88 ng/mL (sensibilidade de 80% e especificidade de 52%) ⁽³⁶⁾. Os autores deste estudo concluíram que os valores séricos de Gal-3 não são adequados para o diagnóstico de ICA, quando comparados aos de NT-proBNP (AUC 0,94, $p < 0,001$) ⁽³⁶⁾. De forma semelhante, num estudo publicado em 2016 ⁽²²⁾ e que envolveu 251 doentes, os níveis de Gal-3 apresentaram uma AUC para o diagnóstico de ICA de 0,57 ⁽²²⁾ com um valor de *cut-off* proposto de 25,9 ng/mL (sensibilidade 41% e especificidade 75%), não tendo sido considerada adequada para diagnóstico de ICA ⁽²²⁾.

Relativamente ao valor prognóstico da Gal-3 na ICA, incluímos neste trabalho a revisão dos resultados de onze estudos, publicados entre 2006 e 2017 ^(22,31,35-43). Destes, cinco estudaram a associação com a ocorrência de eventos adversos (nomeadamente morte e rehospitalização) a curto prazo (≤ 120 dias) ^(31,36,38,39,41), um estudo avaliou a associação com eventos a médio prazo (>120 dias e <360 dias) ⁽³⁵⁾ e cinco estudos com os desfechos a longo prazo (≥ 360 dias) ^(22,37,40,42,43).

Fermann et al. ⁽³⁸⁾, num estudo que incluiu 201 doentes com níveis de Gal-3 medidos nas primeiras 72 horas após admissão por ICA, com o teste BGM Galectin-3, procuraram avaliar a relação entre os níveis deste biomarcador e a incidência de eventos adversos (morte ou rehospitalização por ICA) nos 30 dias seguintes à data de alta. A mediana dos valores de Gal-3, neste estudo, foi semelhante entre os doentes com e sem eventos adversos a 30 dias. No entanto, níveis de Gal-3 nos quartis superiores ($>29,9$ ng/mL) associaram-se a um aumento da incidência de desfechos adversos em 13%, comparativamente a níveis de Gal-3 nos quartis inferiores ⁽³⁸⁾. Foi também observado que níveis de Gal-3 superiores ao esperado para os níveis séricos de NT-proBNP, estavam associados a um pior prognóstico a 30 dias, indicando que poderá haver benefício na medição simultânea destes dois biomarcadores para estratificação prognóstica após episódio de ICA ⁽³⁸⁾. A associação entre a Gal-3 e os desfechos a 30 dias, foi também avaliada num estudo realizado em 2016 por Demissei et al. ⁽³⁸⁾, onde foi observado que a AUC deste biomarcador, quando medido à data de admissão para, de forma independente, prever a taxa de mortalidade por todas as causas a 30 dias, foi de 0,67 ($p < 0,001$) ⁽³¹⁾. Relativamente ao desfecho composto de mortalidade ou re-hospitalização por ICA a 30 dias, a Gal-3 demonstrou ter uma AUC de 0,59 ⁽³¹⁾.

Meijers et al., num estudo publicado em 2014 ⁽³⁹⁾, avaliaram a possível utilidade dos níveis séricos de Gal-3 para identificação de doentes com risco elevado de re-hospitalização nos primeiros três meses após episódio de ICA. Para este estudo foram avaliadas coortes de três outros estudos, nomeadamente o "Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure" – COACH (n = 592); o "Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department" - PRIDE (n = 181); e o "University of Maryland Pro-BNP for Diagnosis and Prognosis in Patients Presenting with Dyspnea study" - UMD H-23258 (n = 129). Os níveis de Gal-3 foram medidos à data de admissão com o teste BGM Galectin-3. Os resultados do estudo mostraram que níveis de Gal-3 superiores a 17,8 ng/mL se associaram a uma maior taxa de re-hospitalização a 30, 60, 80 e 120 dias, com um *odds ratio* (OR) associado de 2,80, 2,61, 3,01 e 2,79, respetivamente ⁽³⁹⁾. O OR para o objetivo secundário do estudo – re-hospitalização ou mortalidade por todas as causas - a 30, 60, 90 e 120 dias foi respetivamente 1,64, 1,99, 1,86 e 1,84 ⁽³⁹⁾. Este estudo provou que para além de ser útil como marcador independente para a predição de desfechos adversos, os níveis de Gal-3 serviram para melhorar a estratificação obtida com recurso a outros fatores nomeadamente idade, género, classe na escala da NYHA, função renal, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e níveis séricos de BNP ⁽³⁹⁾.

Em estudo recente ⁽⁴¹⁾ Sudharshan et al. avaliaram o valor preditivo da Gal-3 na ocorrência de re-hospitalização por ICA a 30 e a 60 dias após episódio de ICA – objectivo primário do estudo. Os níveis do biomarcador foram avaliados à data de alta com recurso ao teste ARCHITECT Galectin-3 e ao teste BGM Galectin-3. Este estudo não evidenciou haver relação entre os níveis séricos de Gal-3 e a taxa de re-hospitalização a 30 dias, havendo, no entanto, relação com a taxa de re-hospitalização a 60 dias em doentes com ICFEp (AUC 0,85, $p < 0,001$), mas não em doentes com ICFEr ⁽⁴¹⁾. Foi também avaliado se os níveis séricos de Gal-3 conferiam valor aditivo na estratificação de risco em relação à obtida com os níveis de BNP, verificando-se ter havido um aumento do valor preditivo em relação à ocorrência de readmissão a 60 dias em doentes com ICFEp no modelo que conjugou ambos os biomarcadores, comparativamente ao modelo que apenas considerou os níveis de BNP ⁽⁴¹⁾. Os resultados deste estudo mostraram, portanto, haver benefício na utilização da Gal-3 para predição do desfecho a curto prazo (60 dias) em doentes com ICFEp, quer de forma independente, quer em associação com os níveis séricos de BNP ⁽⁴¹⁾. A associação entre a Gal-3 e os desfechos adversos a 60 dias, foi também avaliada

num estudo realizado por Kimmenade et al., em 2006 ⁽³⁶⁾ (já descrito anteriormente). A AUC da Gal-3 para previsão da mortalidade a 60 dias foi de 0,74 ($p=0,0001$), superior à do NT-proBNP (0,67, $p=0,009$) ⁽³⁶⁾, e o cut-off ideal foi de 9,42 ng/mL (sensibilidade 75% e especificidade 56%) ⁽³⁶⁾. Uma correlação semelhante à observada para os níveis deste biomarcador e a mortalidade a 60 dias, foi também observada para o desfecho composto mortalidade ou rehospitalização por ICA a 60 dias, tendo a transformação logarítmica dos valores séricos de Gal-3 (LogGal-3) apresentado uma OR de 14,3 para a sua incidência ⁽³⁶⁾. A análise das curvas de Kaplan Meier, mostrou que a combinação dos níveis de Gal-3 e NT-proBNP possuía valor preditivo aditivo ⁽³⁶⁾.

A utilização da Gal-3 para prever a ocorrência de desfechos adversos a 6 meses foi avaliada num dos estudos incluídos neste trabalho. O estudo em causa, incluiu 98 doentes diagnosticados no serviço de urgência (SU) com ICA ⁽³⁵⁾, tendo a medição dos níveis de Gal-3 à data de admissão sido realizada pelo método ELISA (Platinum Elisa, eBioscience, San Diego, USA). O objetivo primário em estudo foi o composto de morte e rehospitalização por causas cardiovasculares a 6 meses. A LogGal-3 correlacionou-se fortemente com o objetivo primário do estudo (AUC de 0,81, $p<0,001$) em doentes com ICFEp, tendo o valor de *cut-off* proposto, sido de 1,3 (sensibilidade de 75% e especificidade de 77%). Assim, na população de doentes com ICFEp, a determinação dos níveis periféricos de Gal-3 pode vir a ser útil para estratificação do risco, independentemente de outras variáveis clínicas como a existência de doença renal, dislipidemia, diabetes ou hipertensão ⁽³⁵⁾.

Teixeira et al. ⁽⁴³⁾, num estudo publicado em 2017, numa coorte de 101 doentes admitidos por ICA, estudaram a relação de vários biomarcadores medidos à data de admissão, entre os quais a Gal-3, com a mortalidade por todas as causas ao longo do primeiro ano após a alta hospitalar. Neste estudo, a AUC da Gal-3 para a predição da mortalidade, foi de 0,74 nos doentes com idade inferior a 75 anos e de 0,75 nos doentes com idade superior a 75 anos, tendo sido o biomarcador que mostrou melhor valor prognóstico, superior ao dos péptidos natriuréticos ⁽⁴³⁾. A sua associação com os níveis de BNP não pareceu melhorar a capacidade preditiva deste último, no tocante à ocorrência de morte por todas as causas a 1 ano ⁽²²⁾. Mueller et al., ⁽²²⁾ observaram um HR de 5,5 ($p<0,001$) e uma AUC de 0,70 para a ocorrência de morte por todas as causas a 1 ano em doentes com níveis de Gal-3 à data de admissão acima de 32,9 ng/mL.

Outros estudos analisaram o valor preditivo prognóstico da Gal-3 para intervalos de tempo superiores a um ano. Num destes estudos, realizado por De Boer et al. em 2011⁽³⁷⁾, foram seguidos 592 doentes durante 18 meses após episódio de ICA. Os níveis de Gal-3 foram medidos no momento da admissão, à data da alta e 6 meses após, com recurso ao teste BGM Galectin-3. Os resultados do estudo mostraram que níveis de Gal-3 à data de admissão entre 25,9 e 66,6 ng/mL se associavam a um HR de 3,34 e a uma AUC de 0,67 (superior à do BNP, neste estudo) para o desfecho primário em estudo, de morte ou re-hospitalização por ICA ⁽³⁷⁾. A associação de ambos os biomarcadores (Gal-3 e BNP), resultou num aumento de 0,02 ($p<0001$) à AUC da Galecina-3, demonstrando haver vantagem na sua determinação em conjunto ⁽³⁷⁾. Dois outros estudos ^(40, 42), seguiram os doentes durante aproximadamente 4 anos após um episódio de ICA. Os seus resultados mostraram existir vantagem na medição dos níveis de Gal-3 em conjunto com os níveis de sST2, estando um pior prognóstico associado a doentes que apresentam valores de ambos os biomarcadores acima da mediana ⁽⁴⁰⁾.

3.2.3. Conclusões:

Pela análise da informação recolhida ao longo deste trabalho, é possível concluir que a Gal-3 possui valor preditivo prognóstico, tanto a curto como a longo prazo, especialmente em associação com outros dados clínicos/laboratoriais já amplamente utilizados. A associação com os níveis séricos de BNP demonstrou ser útil para identificação de doentes com maior risco de sofrerem eventos adversos, nomeadamente re-hospitalização ou morte, a 30 e 60 dias ^(38,39,41). Este biomarcador parece ser útil para previsão, de forma independente, de desfechos adversos a 1 ano ^(22,43) ainda que seja importante explorar melhor a sua associação, neste intervalo de tempo, com outros fatores, nomeadamente com os níveis dos péptidos natriuréticos, em estudos futuros. A Gal-3 demonstrou possuir valor preditivo prognóstico nos primeiros 4 anos após episódio de ICA, quando associada aos níveis séricos de sST2, em dois estudos diferentes, incluídos neste manuscrito ^(40,42). Interessantemente, a Gal-3 associou-se com a ocorrência de eventos adversos, de forma mais evidente, em doentes com ICFEp comparativamente a doentes com ICFEr ^(35,41). Este facto pode dever-se tanto à metodologia dos estudos em causa, como à diferença na fisiopatologia destes dois subtipos de IC. É importante que sejam realizados mais estudos que explorem esta associação.

Esta revisão – e de acordo com as recomendações da AHA e ACCJ – mostra que o doseamento da Gal-3 pode ser útil para estratificação de risco a curto e longo prazo em

doentes com ICA, possuindo valor preditivo aditivo ao fornecido por outras variáveis clínicas, como os péptidos natriuréticos e a proteína sST2.

É importante referir a necessidade de se realizarem estudos que avaliem a estabilidade da Gal-3 em plasma congelado por períodos superiores a 6 meses, pois a maior parte dos artigos publicados baseou a medição deste biomarcador após este intervalo de tempo, não se sabendo até que ponto a sua estabilidade pode ter sido comprometida. São também necessários mais estudos que avaliem a utilidade da Gal-3 na predição da mortalidade a 1 ano para consolidação dos dados existentes no momento presente.

4. Agradecimentos

À Professora Doutora Dulce Brito, pela orientação, disponibilidade, paciência e profissionalismo que demonstrou, bem como pelas críticas e opiniões que tanto contribuíram para o enriquecimento do artigo. Um muito obrigado.

5. Bibliografia

- (1) Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, Geltman EM, Mann DL. Acute Decompensated Heart Failure: Contemporary Medical Management. *Texas Heart Institute Journal*. 2009;36(6):510-520.
- (2) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803–869.
- (3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200
- (4) Cleland J, Swedberg K, Komajda M, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-463.
- (5) Nieminen, MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–2736.
- (6) Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209–216.
- (7) Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–817.
- (8) Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619–626.
- (9) Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J*. 2010;160(5):885–892.

- (10) Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–944.
- (11) Coriell Institute For Medical Research. Characteristics of the Ideal Biomarker. <https://www.coriell.org/research-services/biomarkers/characteristics-of-the-ideal-biomarker>. Accessed January 03, 2017
- (12) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- (13) Pascual-figal DA, Januzzi JL. The Biology of ST2 : The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):3B-7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034
- (14) IL1RL1 interleukin 1 receptor like 1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9173>. Accessed January 03, 2017
- (15) UniProtKB - Q01638 (ILRL1_HUMAN). <http://www.uniprot.org/uniprot/Q01638#expression>. Accessed January 03, 2017
- (16) Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2 - Analytical considerations. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):8B–21B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.035.
- (17) Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: from discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med*. 2009;3(5):495–511.
- (18) Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3 : what we know and don't know analytically. *EJIFCC*. 2016;27(3):224–237.
- (19) Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607–613.
- (20) Henry-okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, et al. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes. *Open Biomarkers Journal*. 2013;2012(5):1–8.
- (21) Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*. 2009;95(18):1508–1513.

- (22) Mueller T, Gegenhuber A, Leitner I, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2016;463:158–164.
- (23) Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259–267.
- (24) Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem.* 2008;54(4):752–756.
- (25) Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(7):718–725.
- (26) Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732–738.
- (27) Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Pastor-Pérez FJ, et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology.* 2012;122(3):158–166.
- (28) Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2186–2194.
- (29) Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(6):491–9.
- (30) Llibre C, Zamora E, Caballero À, et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers.* 2016;21(3):225–232.
- (31) Demissei BG, Valente MAE, Cleland JG, et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):269–280.
- (32) Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely

decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53–59.

- (33) Eurlings LW, Sanders-Van Wijk S, Van Kimmenade R, et al. Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: The MARKED (Multi mARKer Emergency Dyspnea)-risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(17):1668–1677.
- (34) Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):826–832.
- (35) Beltrami M, Ruocco G, Dastidar AG, et al. Additional value of Galectin-3 to BNP in acute heart failure patients with preserved ejection fraction. *Clin Chim Acta.* 2016;457:99–105.
- (36) van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, et al. Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1217–1224.
- (37) de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60–8.
- (38) Fermann GJ, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers.* 2012;17(8):706–13.
- (39) Meijers WC, Januzzi JL, Defilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167(6):853–860.e4.
- (40) Wang CH, Yang NI, Liu MH, Hsu KH, Kuo LT. Estimating systemic fibrosis by combining galectin-3 and ST2 provides powerful risk stratification value for patients after acute decompensated heart failure. *Cardiology.* 2016;23(5):563–572.
- (41) Sudharshan S., Novak E, Hock K, Scott MG, Geltman EM. Use of Biomarkers to Predict Readmission for Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;119(3):445-451
- (42) Jackson CE, Haig C, Welsh P, et al. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1491–1498.

- (43) Teixeira A, Arrigo M, Vergaro G, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Clinical benefits of natriuretic peptides and galectin-3 are maintained in old dyspnoeic patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:33–38.